

Anna Adamczyk<sup>1</sup>, Zbigniew Żylicz<sup>1,2</sup>, Małgorzata Krajnik<sup>1</sup><sup>1</sup>Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej w Bydgoszczy<sup>2</sup>Hospicjum Rozenheuvel w Rozendaal, Holandia

# Ból przebijający

## Breakthrough pain

### Streszczenie

Stały nocycyptywny ból odczuwany zazwyczaj w spoczynku jest wrażliwy na działanie klasycznych leków analgetycznych. Mimo to 40–90% pacjentów skarży się na „ból z przebicia” lub „ból przebijający”, który jest definiowany jako nasilenie bólu odczuwane pomimo dotychczas skutecznej analgezji. Ból przebijający może w znaczący sposób wpłynąć na jakość życia chorego. Wyróżnia się następujące rodzaje bólu przebijającego: ból incydentalny (zazwyczaj związany z ruchem), spontaniczny lub idiopatyczny (niezależny od poruszania się) oraz „ból końca dawki” pojawiający się przed zastosowaniem kolejnej dawki analgetyku. W poniższym artykule dokonano przeglądu diagnostyki i leczenia różnych typów bólów przebijających.

**Słowa kluczowe:** ból przebijający, ból incydentalny, ból spontaniczny, ból nowotworowy

### Abstract

Constant nociceptive pain which is experienced at rest, responds promptly to the round the clock schedules of opioids and other analgesics. Some other types of pain may be more problematic or even untreatable. The breakthrough pain, defined as pain flares in patients with well controlled background pain, occurs in 40–90% of patents. The breakthrough pain may substantially impair patient's quality of life. It can be subdivided in the incident pain (usually on movement), spontaneous or idiopathic pain (unrelated to patient action) and end-of dose-pain occurring just prior to the next dose of analgesics. The diagnosis and management of different types of BP are reviewed. In most cases appropriate diagnosis leads to effective treatment.

**Key words:** breakthrough pain, incidental pain, spontaneous pain, cancer pain

### Wstęp

W ostatniej dekadzie znacznie poprawiło się leczenie bólu w przebiegu choroby nowotworowej. Stało się to możliwe przede wszystkim dzięki powszechnemu wprowadzeniu zasad zwalczania bólu opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (*WHO, World Health Organization*) [1–4] i lepszej dostępności silnych opioidów na całym świecie [5]. Jednak okazało się, że podawanie analgetyków doustnie i w sposób ciągły, zgodnie z zasadami WHO

i „drabiną analgetyczną”, nawet przy optymalnym dołączeniu różnych koanalgetyków, nie pozwala na dobrą kontrolę wszystkich problemów związanych z bólem.

W tym samym czasie chory może odczuwać kilka różnych bólów, mogą one mieć różne przyczyny i różną dynamikę [6], a każdy ból wymaga osobnego podejścia, diagnozy i leczenia. Metoda polegająca na zwiększaniu dawki pojedynczego opioidu do momentu, aż wszystkie bóle będą kontrolowane jest nieskuteczna. Okazało się, że kilka rodzajów bólu

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Adamczyk  
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM  
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 (0 prefiks 52) 585 34 61  
e-mail: kizoppal@amb.bydgoszcz.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 3, 157–165  
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X

słabo reaguje na opioidy. Ponadto, jeśli podaje się zbyt duże dawki opioidów, u wielu pacjentów mogą wystąpić zaburzenia poznawcze [7–11]. Mogą się także nasilić inne działania uboczne, takie jak nudności i wymioty, nadmierna senność, suchość w jamie ustnej i zaparcia.

Zaburzenia poznawcze są znane od bardzo dawna, ale dopiero niedawno zaczęto im poświęcać więcej uwagi. Mają one duży wpływ na jakość życia chorego i prawidłowy przebieg świadomych procesów adaptacyjnych pacjenta oraz jego rodziny w okresie zbliżania się śmierci [12]. Dla rodzin opiekujących się chorymi w stanie splątania sytuacja taka może być nie do przyjęcia i może stać się „nieudzielną”. Należy więc szukać nowych narzędzi kontroli bólu, bardziej elastycznych i dostosowanych do poszczególnych rodzajów bólu.

## Definicja i zakres artykułu

Ból z przebiccia lub ból przebijający są odczuwane jako nagłe nasilenie dolegliwości mimo prawidłowego leczenia „ból podstawowego” [13, 14].

Ból przebijający można podzielić na [15]:

- ból incydentalny — występujący jako następstwo ruchu,
- ból spontaniczny — niezwiązany z poruszaniem się,
- „ból końca dawki” — występujący przed podaniem kolejnej dawki analgetyku.

W niniejszej pracy zdefiniowano różne typy bólów przebijających oraz opisano mechanizmy ich powstawania i sposoby leczenia.

## Epidemiologia

Analizą epidemiologiczną bólu przebijającego zajmowało się kilka grup badawczych [14–21]. Choć prowadzone badania różniły się metodologią, 40–90% chorych z dobrze kontrolowanym „ból podstawowym” odczuwało bóle z przebiccia. Jedną z najlepszych udokumentowanych prac jest praca Portenoya i wsp. [17].

Portenoy i wsp. objęli badaniem 164 pacjentów, spośród których u 107 (65%) wystąpił ból spowodowany bezpośrednio przez nowotwór. U pozostałych chorych stwierdzono ból związany z leczeniem przeciwnowotworowym. W tym badaniu 84 (51,2%) pacjentów odczuwało ból przebijający poprzedniego dnia. Ból nocycyptywny rozpoznano u 38%, a neuropatyczny — u 10% osób, 52% chorych odczuwało oba rodzaje bólu. Średnia liczba epizodów bólowych wynosiła 6 (1–16), a średni czas nasilenia się epizodu bólowego — tylko 3 minuty (1–30). Dwie

trzecie pacjentów potrafiło określić czynniki wywołujące ból. U niemal połowy ból był nieprzewidywalny. Najczęstszym czynnikiem wywołującym ból był ruch (20,4%). „Ból końca dawki” rozpoznano u 13,2% chorych. U większości (83,1%) pacjentów ból przebijający występował w jednym miejscu, natomiast pozostali odczuwali ten typ bólu w dwóch lub więcej miejscach.

W badaniu przeprowadzonym przez Hwanga i wsp. [15] 70% chorych z optymalną analgezyją podstawową odczuwało bóle z przebiccia przy przyjęciu do szpitala. Po tygodniu zwiększono dawki opioidów o 50%, a liczba chorych stosujących koanalgetyki wzrosła 2-krotnie. Te interwencje, świadczące o intensyfikacji leczenia, spowodowały, że po tygodniu od przyjęcia do szpitala tylko 32% pacjentów odczuwało bóle z przebiccia.

## Ból incydentalny

### Ból związany z ruchami dowolnymi

Ból podczas poruszania się jest jednym z najczęściej występujących typów bólu przebijającego i jest on znacznie trudniejszy do kontrolowania niż ból występujący w spoczynku. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że większość bólów w spoczynku przewodzonych jest przez włókna C, a w przewodzenie bólu związanego z ruchem zaangażowane są także „szybkie” włókna A-delta, na których nie występują receptory opioidowe obecne na włóknach C.

Ostatnio opracowano model zwierzęcy bólu kostnego. Komórki mięsaka wstrzykiwano do kości udowej szczura, co powodowało rozrost guza w kości. [22]. W tym modelu udało się rozgraniczyć ból spoczynkowy, a także ból incydentalny występujący przy poruszaniu się oraz ból z dotyku. W porównaniu ze zwierzętami stanowiącymi grupę kontrolną okazało się, że dawki morfiny podawane systemowo, potrzebne do kontroli bólu incydentalnego były o około 10 razy większe niż te, które były konieczne do kontroli bólu o podobnym nasileniu, spowodowanego zapaleniem. Stwierdzono, że ból z przebiccia spowodowany przerzutami guza do kości jest bólem innego typu niż ból zapalny i prawdopodobnie zawiera komponentę podobną do bólu neuropatycznego. Ból kostny, w przeciwieństwie do bólu zapalnego, powoduje aktywację astrocytów, komórek glejowych znajdujących się w rdzeniu kręgowym. Zjawisko to zaobserwowano dotychczas tylko w przypadku bólu neuropatycznego [23–25]. Jeżeli występowanie komponenty bólu neuropatycznego w bólu kostnym z przebiccia zostanie potwierdzone u ludzi, będzie to tłumaczyło skuteczność leczenia ketaminą tego rodzaju bólu (patrz dalej).

Ból spowodowany ruchem może być odczuwany na skutek złamania, ucisku czy rozciągnięcia okostnej. W przypadku złamania kręgów kręgosłupa może być też wywołany uciskiem na struktury znajdujące się pomiędzy kręgami, np. na korzenie rdzeniowe. Ból ma wówczas charakter neurogeny, a nie kostny, z charakterystycznym promieniowaniem w obrębie dermatomu, niemniej będzie występował podczas poruszania się. Inne struktury, które mogą być źródłem bólu przebijającego w czasie ruchu, to nacieczone przez guz lub przewlekle napięte mięśnie kończyn lub tułowia (lub ich przyczepy). Będzie to wówczas ból przebijający o charakterze mięśniowo-powięziowym.

Przykładem silnego bólu przebijającego spowodowanego ruchem i występującego podczas poruszania się jest ból wywołany uciskiem na nerw nadłopatkowy. Pojawia się on u chorych wyniszczonych, z zanikami mięśniowymi. Poruszanie ramieniem powoduje naciągnięcie tego nerwu i „zaklinowanie” go we wcięciu nadłopatkowym [26].

Ból przebijający spowodowany ruchami dowolnymi sprawia, że chory unika ruchu i może zostać wręcz unieruchomiony w łóżku czy w wózku inwalidzkim. Zmienia to dotychczasowy tryb funkcjonowania pacjenta i jego rodziny. Jednym ze sposobów leczenia może być pomoc w zorganizowaniu życia „wokół” łóżka, a także zaopatrzenie pacjenta w ortozy stabilizujące i odciążające bolesną kończynę lub kręgosłup szyjny. Niestety, wykonanie operacji wewnętrznie stabilizujących kości z przerzutami nowotworowymi jest w zaawansowanej chorobie często niemożliwe z różnych przyczyn (zły stan ogólny, mnogość ognisk przerzutowych w kościach, duża odległość od specjalistycznych ośrodków). W niektórych przypadkach celowe jest naświetlanie przeciwbólowe przerzutów do kości promieniami jonizującymi.

### **Rola paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych**

Zwykle jednak ból przebijający wywołany ruchem dobrze odpowiada na leczenie prostymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i paracetamolem, ponieważ zmniejszają one odczyn zapalny i obrzęk wokół zmienionej tkanki. W powyższych sytuacjach nie należy rezygnować z podawania tych leków, gdy przechodzi się na wyższe stopnie „drabiny analgetycznej”; gwałtowne zwiększanie dawek opioidów może wcale nie zmniejszyć bólu, a spowodować zaburzenia poznawcze.

### **Ketamina**

Zwykle nie należy zalecać dodatkowych dawek stosowanego na stałe analgetyku opioidowego przed planowanym ruchem, gdyż łatwo dochodzi do ku-

mulacji leku i nadmiernej senności czy splątania, a w takiej sytuacji poruszanie stanie się niemożliwe lub nawet niebezpieczne dla pacjenta. W zamian można zaproponować podanie podjęzykowo lub doustnie ketaminy w dawce 5–10 mg [27, 28]. Lek ten w małych „podprogowych” dawkach działa uzupełniająco w stosunku do opioidów, bez nasilenia ich toksycznych objawów ubocznych [29]. Doustna ketamina działa silniej niż po podaniu pozajelitowym, co prawdopodobnie wynika z wyższego stężenia aktywnego metabolitu — norketaminy [30–39].

### **Opioidy**

Niekiedy skuteczna jest zamiana opioidu na lek powodujący mniej zaburzeń poznawczych i bardziej efektywny przeciwbólowo [40–43]. Wydaje się, że optymalizacja leczenia bólu podstawowego ma także znamienny wpływ na występowanie bólów z przebiccia.

Niestety, dotychczas nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa łączenia różnych opioidów, takich jak morfina lub oksykodon z fentanylem podawanym przezskórnie. Mimo to można zaobserwować, że ich równoczesne stosowanie prawdopodobnie poszerza zakres działania przeciwbólowego poszczególnych leków i może być korzystne u chorych z bólem przebijającym spowodowanym ruchem.

### **Inne metody leczenia**

W przypadku niektórych rozsianych przerzutów do kości można rozważyć podanie wlewu z bisfosfonianów lub strontu w celu zmniejszenia bólu kostnego. Istotnym ograniczeniem dla tych metod będzie jednak stan ogólny chorego i dostępność leku.

### **Kortykosteroidy i leki miejscowo znieczulające**

U części chorych kontrola bólu przebijającego związanego z ruchem za pomocą farmakoterapii i modyfikacji sposobu życia może być trudna. W tych sytuacjach należy wziąć pod uwagę wykonanie iniekcji kortykosteroidów (metylprednizolon) i środków znieczulenia miejscowego (lignokaina, bupiwakaina) w bolesnych miejscach. Warunkiem powodzenia tego rodzaju leczenia jest niewielkie dobrze zlokalizowane ognisko bólowe (które można wskazać „jednym palcem”). Część z takich miejsc będzie miała charakter punktów spustowych odpowiedzialnych za powstawanie i rozprzestrzenianie się bólu mięśniowo-powięziowego [28]. Skuteczność tego rodzaju zabiegów prawdopodobnie nie zależy od rodzaju wstrzykniętego leku. Nawet „suche ostrzykiwanie” bolesnych miejsc okazuje się skuteczne [44]. Choć mechanizm tego zjawiska nie jest jeszcze poznany, możliwe, że działanie tego rodzaju wstrzyk-

nięć opiera się na takiej samej zasadzie jak podanie placebo. Faktem jest, że leczenie jest skuteczne i nietoksyczne. Ponadto zabiegi te można wykonać w domu chorego, bez transportowania go do specjalistycznych ośrodków.

Systemowe stosowanie kortykosteroidów (np. deksametazonu) może zmniejszyć ból związany z obrzękiem okostnej czy nerwu. Zazwyczaj zaczyna się od większych dawek, około 12 mg deksametazonu na dobę pod osłoną błony śluzowej żołądka przez użycie inhibitora pompy protonowej. Jeżeli kortykosteroid nie wywołuje efektu przeciwbólowego w ciągu 24–48 godzin, należy go odstawić, by uniknąć skutków ubocznych jego przewlekłego podawania.

Jeżeli ból wiąże się z poruszaniem w konkretnym stawie, można do przestrzeni stawowej podać morfinę lub kortykosteroidy. Efekt przeciwbólowy jest wówczas zazwyczaj wielotygodniowy.

### **Blokady nerwów i inne metody inwazyjne**

Blokady nerwów obwodowych, splotów nerwowych czy inne metody niszczące struktury przewodzące ból są niezbędne i skuteczne u niektórych chorych, ale wymagają interwencji specjalisty anestezjologa i przewożenia chorego, a transport może być zbyt niebezpieczny lub niemożliwy z innych powodów (niebezpieczeństwo spontanicznych złamań). Można też rozważać zewnątrzoponowe podanie morfiny z bupiwakainą i/lub klonidyną [45, 46].

### **Ból wywołany odruchami lub ruchami częściowo dowolnymi**

Część ruchów wykonywanych w ciągu całej doby to odruchy niezależne od woli lub tylko częściowo od niej zależne. Kaszel, śmiech, kichanie, czkawka, jedzenie, defekacja czy mikcja mogą także powodować ból przebijający.

Reakcje wywołujące manewr Valsalvy mogą na przykład poprzez wzrost ciśnienia śródczaszkowego u chorych z guzem mózgu wywołać silny, nagły, choć krótkotrwały ból głowy z nudnościami, wymiotami, światłowstrętem, zaburzeniami świadomości i ubytkami neurologicznymi [47, 48].

Kaszel może powodować bolesne napięcie mięśni klatki piersiowej i bóle żeber. Przy przerzutach guza do żeber lub przy znacznym odwapnieniu kości może dojść do trudno gojącego się złamania żeber.

Mikcja lub defekacja mogą wiązać się z bólem, gdy guz naciska struktury nerwowe w obrębie miednicy mniejszej (kości krzyżowej) lub odbytnicę czy cewkę moczową. Ten rodzaj bólu przebijającego może być przyczyną mniej lub bardziej świadomego hamowania tych odruchów (unikanie leków rozwalniających, przyjmowanie mniejszej objętości płynów

itp.), co ma dalsze poważne konsekwencje dla chorego. Ważne jest w tych sytuacjach nie tylko odpowiednie postępowanie przeciwbólowe, ale także łagodzenie „niepotrzebnych” odruchów. Na przykład suchy, nieproduktywny kaszel może ustąpić po podaniu kodeiny [49], nawet jeżeli chory przyjmuje inny lek opioidowy. Jeżeli kodeina nie będzie skuteczna, można zastosować paroksetynę, selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny. Dokładne dane na ten temat zawarte są w artykule „What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine”, autorstwa Zbigniewa Zylicza i Małgorzaty Krajnik, który wkrótce ukaże się drukiem w *Journal of Pain and Symptom Management*.

Bolesne kurcze przełyku podczas połykania dobrze reagują na antagonistów kanałów wapniowych [50, 51], a ból w przypadku refluksu żołądkowo-przełykowego jest wskazaniem do włączenia inhibitora pompy protonowej.

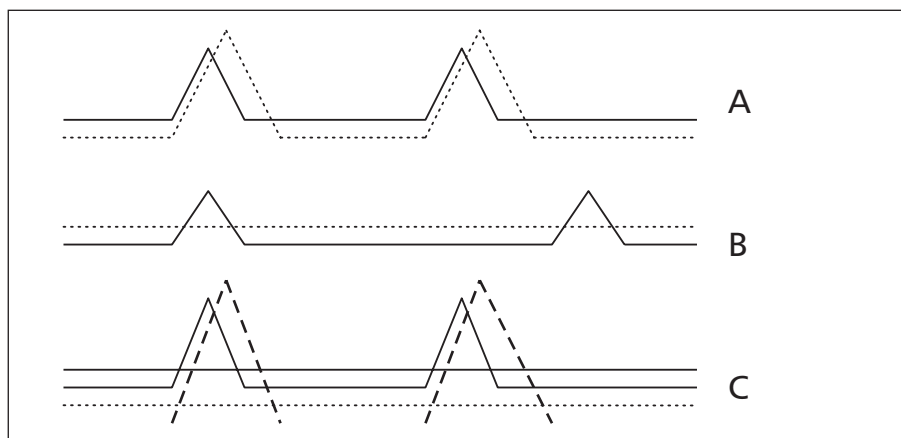
Część napadowych dolegliwości bólowych w jamie brzusznej wiąże się ze zrostami w przebiegu guza naciekającego otrzewną. Leczenie operacyjne wydaje się wskazane tylko u chorych w dobrym stanie ogólnym, a i tak wyniki takiej terapii są nikłe [52]. U pozostałych chorych, u których ból nasila się przy zaparciach, wskazane jest stałe stosowanie leków rozwalniających.

### **Ból spontaniczny lub idiopatyczny**

Jest to ból pojawiający się nagle, bez przyczyny lub czynnika przepowiadającego jego wystąpienie.

Ważne jest, aby sprawdzić, czy spontaniczny ból przebijający stanowi nasilenie „ból podstawowego”, czy jest to zupełnie inny rodzaj bólu (ryc. 1). Jeżeli jest to tylko gwałtowne nasilenie tego samego bólu, to jego przyczyny mogą być „wewnętrzne” — spowodowane zmianami intensywności bólu, lub „zewnętrzne” — zależne od poziomu analgetyku w płynach ustrojowych. Ten ostatni rodzaj bólu, określane jako „ból końca dawki”, zostanie omówiony osobno.

Spontaniczny, najczęściej powoli narastający ból, podobny do „ból podstawowego”, może być opany przez modyfikację podawania stosowanych do tej pory analgetyków. Pacjenci przyjmujący preparaty morfiny o powolnym uwalnianiu dodatkowo powinni otrzymywać dawki ratujące w postaci preparatów o szybkim uwalnianiu. Jeżeli chory przyjmuje 4–5 dawek ratujących w ciągu dnia, wskazane jest zwiększenie podstawowej dobowej dawki opioidu. Zazwyczaj 10–15% całkowitego dobowego zapotrzebowania na opioidy to dawki wykorzystywane do leczenia bólu przebijającego.



**Rycina 1.** Podstawowe zasady postępowania w bólu przebijającym. **A.** Ból przebijający (—) jest tu odmianą bólu podstawowego stałego. Jego intensywność wzrasta od czasu do czasu. Okresowe stosowanie analgetyków (---) podobnych lub takich samych jak w kontroli bólu podstawowego łagodzi ból przebijający. Najlepszym rozwiązaniem byłaby pompa PCA (*patient controlled analgesia*). Pomędzy incydentami bólowymi podstawowa dawka analgetyku pozostaje niezmienną. **B.** Ból przebijający (—) jest tu odmianą bólu podstawowego stałego. Dawka podstawowego analgetyku może być zwiększona albo analgetyk może być zmieniony (---); można na przykład zastosować rotację opioidów. Optymalna kontrola bólu stałego podstawowego może zmniejszyć nasilenie lub częstość epizodów bólu z przebicia. Zbyt duża dawka analgetyku konieczna do kontroli bólu przebijającego może być toksyczna. **C.** Ból przebijający (—) jest inny niż ból podstawowy stały i prawdopodobnie nie będzie odpowiadał na podawanie podstawowego analgetyku. Należy zastosować inny bardziej specyficzny lek, albo w razie bólu (---), albo w sposób stały (---)

**Figure 1.** Basic strategies to control the breakthrough pain. **A.** The breakthrough pain (—) is the variant of the background pain. Its intensity increases from time to time. Timely use of analgesics (---) that are similar or the same as the primary analgesic relieves the pain. The most flexible system may be the PCA pump. The basic rate of analgesics infusion remains the same between the episodes. **B.** The breakthrough pain (—) is the variant of the background pain. The dose of background analgesic can be increased or the analgesic can be changed (---); for example by opioid rotation. Optimal control of the background pain may decrease intensity of pain or change decrease the frequency of painful episodes. Too high doses of analgesics needed to control the breakthrough pain can be toxic. **C.** The breakthrough pain (—) is a different pain than the background pain and probably do not respond to background analgesic. Use other, more specific drug, either in a p.r.n. dose (---) or administer it continuously (---)

Należy pamiętać, że większość klasycznych leków analgetycznych i ich postaci farmaceutycznych działa dopiero po 15–30 minutach. W wielu przypadkach bólu spontanicznego, który może narastać nawet w ciągu kilku minut, podanie takiego leku mija się z celem. Taka sytuacja może skłonić pacjenta do nadmiernego stosowania leków, co w konsekwencji może spowodować zatrucie. Dlatego wydaje się, że sensowne jest wykorzystanie nowych, szybszych metod podawania leków [53, 54].

Pacjenci stosujący fentanyl przezskórnie w przypadku bólu przebijającego o tym samym charakterze co „ból podstawowy” mogą dodatkowo używać preparatów morfiny o szybkim uwalnianiu lub (w niektórych krajach) przezsłuzówkowej postaci fentanylu (niestety nie jest ona dostępna w Polsce i w wielu innych krajach) [55–57]. W takich sytuacjach, w warunkach oddziaływanie opieki paliatywnej, doraźną dawkę fentanylu można podać drogą podskórną. W niektórych ośrodkach stosuje się metodę podawania

fentanylu z ampułki podjęzykowo. W obu przypadkach dawkowanie jest niejasne i nieopracowane. Należy pamiętać, że fentanyl jako lek rozpuszczalny w tłuszczach bardzo szybko się wchłania, a siła jego działania jest około 100-krotnie większa niż morfiny. Zatem 0,1 mg fentanylu (2 ml) w przybliżeniu równe jest 10 mg morfiny. Przy podawaniu podjęzykowym problemem pozostaje objętość podawanego leku, dlatego w niektórych ośrodkach zagranicznych przy konieczności zwiększenia dawki fentanylu stosuje się sufentanyl, w Polsce dostępny w lecnicztwie zamkniętym.

### **Ból neuropatyczny**

Wielu chorych odczuwa spontaniczny ból przebijający o zupełnie innym charakterze niż „ból podstawowy”. Ten rodzaj bólu łatwo pominąć, gdy diagnozuje się dolegliwości dominujące w danym momencie, natomiast ujawnia się on, gdy „ból podstawowy” jest opanowany. Często jest to ból niewraż-

liwy na stosowane analgetyki i jeżeli są to opioidy, to ten oporny ból jest najprawdopodobniej bólem neuropatycznym. Powtórne dokładne badanie pacjenta wykazuje, że ból dotyczy obszaru o zmienionym czuciu powierzchniowym, często z towarzyszącą allodynią i hiperalgezją. Należy pamiętać, że ten przebijający ból neuropatyczny nie musi być wcale związany z chorobą podstawową.

Bólem neuropatycznym związanym z ruchem jest wcześniej omawiany ból neurogeny spowodowany uciskiem na nerw, np. w wyniku patologicznego złamania kręgu.

Ból neuropatyczny wymaga specyficznego leczenia. Terapia analgetykami powinna być bezwzględnie uzupełniona podawaniem koanalgetyków [58–64].

### **Leki przeciwdepresyjne**

Terapię rozpoczyna się najczęściej od włączenia trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, głównie amitryptyliny [64]. Najczęściej zaczyna się od pojedynczej dawki podawanej na noc (10–25 mg). Dawkę tę zwiększa się do maksymalnie 75 mg na noc. Odbywa się to stopniowo, ponieważ są to leki wywołujące istotne objawy uboczne, szczególnie niebezpieczne jest działanie antycholinergiczne u chorych starszych i wyniszczonych. Można też stosować wenlafaksynę [65, 66], ale doświadczenia z tym lekiem są nieporównywalnie mniejsze niż z amitryptyliną. Istnieją doniesienia o próbach stosowania inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny w leczeniu bólu neuropatycznego, ale wiadomo, że o skuteczności decyduje przede wszystkim wpływ leku na układ noradrenergiczny, a nie tylko serotonergiczny.

W ostatnich latach obserwuje się także powrót do leczenia bólu neuropatycznego opioidami [67, 68].

### **Leki przeciwdrgawkowe**

Inną często stosowaną grupą koanalgetyków są leki przeciwdrgawkowe. Klasycznym przykładem jest karbamazepina stosowana z wyboru, np. w neuralgii nerwu trójdzielnego. U osób z zaawansowaną chorobą nowotworową podaje się ją coraz rzadziej ze względu na liczne objawy uboczne oraz pobudzenie enzymów wątrobowych, co zmienia metabolizm innych stosowanych leków. Ostatnio karbamazepinę zastępuje się gabapentyną — lekiem przeciwdrgawkowym praktycznie niemetalizowanym i niewpływającym na działanie innych preparatów [59, 60, 69]. Pacjenci, nawet starsi, dobrze tolerują szybkie zwiększanie jej dawek, w razie braku efektu gabapentynę można też szybko odstawić. Wadą jest niestety dość wysoka cena oraz jedynie doustna postać leku. Pacjenci, którzy w terminalnej fazie choro-

by przestają połykać, nagle są pozbawieni skutecznego leku. W takich sytuacjach zaleca się zmianę preparatu na pozajelitowy klonazepam.

### **Bóle spowodowane zaburzeniami elektrolitowymi**

Kolejnym spontanicznym bólem przebijającym mogą być kurcze mięśni i ból spowodowany hipokalcemią lub hipomagnezemią. Jest to ból, który zwykle nie reaguje na klasyczne analgetyki, dopóki nie zostanie uzupełniony niedobór elektrolitów. Zaburzenia te są częste u chorych wcześniej leczonych cisplatyną, 5-fluorouracilem lub leukoworyną (utrata magnezu przez nerki lub w przebiegu biegunek) lub w przypadku długotrwałej złej podaży magnezu w diecie. Wiadomo też, że hipomagnezemia może nasilać ból neuropatyczny [70].

Rozpoznanie przyczyny kurczowego bólu mięśni ułatwia obecność objawu Chvostka i rzepkotrzęs. Określenie stężenia wapnia w surowicy może dodatkowo potwierdzić diagnozę. Chory powinien otrzymać dożylny wlew 1–2 g glukonianu wapnia. Jeżeli nie przynosi to spodziewanego efektu, prawdopodobną przyczyną jest współistniejąca hipomagnezemia. Można podać 0,75–1,5 g siarczanu magnezu w krótkim wlewie dożylnym [70–72]. Aby zapobiec nawrotom zaburzeń elektrolitowych, magnez i wapń można podawać doustnie, choć wchłanianie magnezu z przewodu pokarmowego jest powolne. Leczenie to będzie nieskuteczne przy zmianach nerkowych wywołanych cisplatyną.

### **Ból trzewny**

Spontaniczny ból przebijający może być również pochodzenia trzewnego, np. kolka żółciowa, nerkowa, bolesne kurcze pęcherza moczowego. Stosowanie typowych doustnych analgetyków w przypadku tego rodzaju bólu może być nieskuteczne, ponieważ są one albo źle wchłaniane, albo wręcz zostają wymiotowane przez chorego krótko po połknięciu, bądź też nie są w stanie spowodować rozluźnienia napiętych mięśni gładkich pozostających pod kontrolą układu muskarynowego. Leczeniem z wyboru jest włączenie preparatów antymuskarynowych doraźnie lub w stałych dawkach, gdy konieczne jest zapobieganie częstym incydentom bólu przebijającego. W Polsce najczęściej stosuje się butylobromek hioscyny w postaci pozajelitowej lub czopków doodbytniczych. Inne leki z tej grupy przechodzące przez barierę krew-mózg mogą powodować splątanie. Butylobromek hioscyny podawany przewlekłe wywołuje zaparcia lub nawet czynnościową niedrożność jelit, a także niezwykle uciążliwą dla chorego suchość w jamie ustnej.

W przypadku kolki żółciowej nie należy stosować morfiny, ponieważ powoduje ona zwiększenie napięcia zwieracza Oddiego, co wręcz nasila atak bólu [73]. Lekami z wyboru są spazmolityki. Petydyna chętnie stosowana w ośrodkach chirurgicznych nie znalazła zastosowania w sytuacjach wymagających częstego powtarzania dawek. Lek ten podawany pozajelitowo można stosować zarówno dożylnie, jak i domięśniowo. Przy przewlekłym podawaniu szybko gromadzi się neurotoksyczny metabolit, norpetydyna, który może spowodować podrażnienie centralnego układu nerwowego (drgawki) [74, 75].

Ostry ból spowodowany napięciem torebki wątroby zmniejsza się po zastosowaniu morfiny i NLPZ. W niektórych przypadkach skuteczne są kortykosteroidy, które zmniejszają objętość wątroby i napięcie jej torebki.

## Ból końca dawki

Jest to rodzaj bólu przebijającego, któremu w zasadzie powinno się zapobiegać poprzez właściwe ustalenie zapotrzebowania na analgetyki i prawidłowe rozplanowanie ich dawkowania w ciągu doby [17]. Niektóre typy bólu mają charakterystyczny dobowy rytm [12, 76]. Na przykład ból wywołany przez wysunięcie się krążka międzykręgowego może nasilać się w nocy i wczesnym rankiem, co wiąże się prawdopodobnie z obrzękiem krążka.

Dodatkowo farmakokinetyka analgetyków zmienia się w zależności od pory dnia [77–79]. Zależy to na przykład od różnego funkcjonowania nerek, szczególnie u chorych z niewydolnym sercem.

Zbyt małe stężenie analgetyku w surowicy najczęściej występuje krótko przed przyjęciem kolejnej dawki. Ten rodzaj bólu obserwuje się szczególnie u chorych przyjmujących preparaty wolno uwalniające silne opioidy (morfinę, fentanyl). Taki ból przebijający nie narasta gwałtownie, ale staje się bardzo dokuczliwy zanim nie zacznie działać kolejna dawka leku. Należy wówczas zastosować dodatkową dawkę tego samego analgetyku w preparacie szybko uwalniającym lub skrócić przerwy między podaniem kolejnych dawek. Aż u 32% chorych stosujących przezskórny fentanyl w postaci plastrów zmienianych co 72 godziny obserwowano nasilenie bólu w trzeciej dobie [80]. Można temu zapobiec, zmieniając plastry co 48 godzin.

## Co robić, gdy wszystko przestaje działać?

Bywa jednak i tak, że mimo dobrej diagnozy i właściwego leczenia nie można opanować bólu przebijającego. Wówczas można wykorzystać inhalację z tlenu azotu i tlenu (Entonox) [81–83], choć

nie zawsze są one skuteczne [84]. Entonox podawany jest wziewnie poprzez specjalną maskę. Pacjent sam dawkuje lek, naciskając przycisk i uwalniając gaz. Zwykle wystarczają 2–3 wdechy. Pacjent zasypia i przestaje naciskać przycisk, co powoduje przerwanie dawkowania. Okres snu trwa od kilku do kilkunastu minut. Zbyt częste podawanie Entonoxu nie jest dobrze tolerowane przez chorych. Skarżą się na nudności, wymioty, senność i splątanie. Entonox nie jest dostępny w Polsce.

W innych przypadkach można też zastosować większe, anesteziologiczne dawki ketaminy doustnie lub pozajelitowo. U niektórych pacjentów z dłuższym rokowaniem można rozważyć blokadę nerwów i splotów. U chorych umierających można zastosować sedację terminalną.

## Piśmiennictwo

1. Ventafridda V., Tamburini M., Caraceni A. i wsp. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850–856.
2. Ventafridda V., Fochi C., De Conno D. i wsp. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain in cancer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1980; 10 (supl. 2): 343S–346S.
3. Breivik H. International association for the study of pain: update on WHO-IASP activities. *J. Pain Symptom Manage* 2002; 24: 97–101.
4. Anonymous cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1990; 804: 1–75.
5. Joranson D.E. Availability of opioids for cancer pain: recent trends, assessment of system barriers, New World Health Organization guidelines, and the risk of diversion. *J. Pain Symptom Manage* 1993; 8: 353–360.
6. Twycross R., Harcourt J., Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage* 1996; 12: 273–282.
7. Lawlor P.G. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer* 2002; 94: 1836–1853.
8. Herrick I.A., Ganapathy S., Komar W. i wsp. Postoperative cognitive impairment in the elderly. Choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia* 1996; 51: 356–360.
9. Hanks G.W., O'Neill W.M., Simpson P. i wsp. The cognitive and psychomotor effects of opioid analgesics. II. A randomized controlled trial of single doses of morphine, lorazepam and placebo in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 48: 455–460.
10. O'Neill W.M., Hanks G.W., White L. i wsp. The cognitive and psychomotor effects of opioid analgesics. I. A randomized controlled trial of single doses of dextropropoxyphene, lorazepam and placebo in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 48: 447–453.
11. O'Neill W.M. The cognitive and psychomotor effects of opioid drugs in cancer pain management. *Cancer Surv.* 1994; 21: 67–84.
12. Gagnon B., Lawlor P.G., Mancini I.L. i wsp. The impact of delirium on the circadian distribution of breakthrough analgesia in advanced cancer patients. *J. Pain Symptom Manage* 2001; 22: 826–833.
13. Mercadante S., Radbruch L., Caraceni A. i wsp. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832–839.

14. Portenoy R.K., Hagen N.A. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273–281.
15. Hwang S.S., Chang V.T., Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003; 101: 55–64.
16. Portenoy R.K., Hagen N.A. Breakthrough pain: definition and management. *Oncology (Huntingt)* 1989; 3: 25–29.
17. Portenoy R.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129–134.
18. Bloomfield S., Hogg J., Ortiz O. i wsp. Analysis of breakthrough pain in 50 patients treated with intrathecal morphine infusion therapy. Development of tolerance or infusion system malfunction. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1995; 65: 142–146.
19. Fine P.G., Busch M.A. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J. Pain Symptom Manage* 1998; 16: 179–183.
20. Gomez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. i wsp. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J. Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45–52.
21. Zeppetella G., O'Doherty C.A., Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with non-malignant terminal disease admitted to a hospice. *Palliat. Med.* 2001; 15: 243–246.
22. Luger N.M., Sabino M.A., Schwei M.J. i wsp. Efficacy of systemic morphine suggests a fundamental difference in the mechanisms that generate bone cancer vs inflammatory pain. *Pain* 2002; 99: 397–406 (streszczenie).
23. Colburn R.W., DeLeo J.A., Rickman A.J. i wsp. Dissociation of microglial activation and neuropathic pain behaviors following peripheral nerve injury in the rat. *J. Neuroimmunol.* 1997; 79: 163–175 (streszczenie).
24. Colburn R.W., Rickman A.J., DeLeo J.A. The effect of site and type of nerve injury on spinal glial activation and neuropathic pain behavior. *Exp. Neurol.* 1999; 157: 289–304 (streszczenie).
25. Garrison C.J., Dougherty P.M., Kajander K.C. i wsp. Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. *Brain Res.* 1991; 565: 1–7 (streszczenie).
26. Zyllicz Z., Haijman J. Suprascapular nerve entrapment: a neglected cause of shoulder pain in cachectic patients? *J. Pain Symptom Manage* 2000; 20: 315–317.
27. Fisher K., Hagen N.A. Analgesic effect of oral ketamine in chronic neuropathic pain of spinal origin: a case report. *J. Pain Symptom Manage* 1999; 18: 61–66.
28. Iwama H., Akama Y. The superiority of water-diluted 0.25% to neat 1% lidocaine for trigger-point injections in myofascial pain syndrome: a prospective, randomized, double-blinded trial. *Anesth.* 2000; 91: 408–409.
29. Cherry D.A., Plummer J.L., Gourlay G.K. i wsp. Ketamine as an adjunct to morphine in the treatment of pain. *Pain* 1995; 62: 119–121.
30. Hoffmann V., Copejans H., Vercauteren M. i wsp. Successful treatment of postherpetic neuralgia with oral ketamine. *Clin. J. Pain* 1994; 10: 240–242.
31. Cioaca R., Canavea I. Oral transmucosal ketamine: an effective premedication in children. *Paediatr. Anaesth.* 1996; 6: 361–365.
32. Fine P.G. Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *J. Pain Symptom Manage* 1999; 17: 296–300.
33. Enarson M.C., Hays H., Woodroffe M.A. Clinical experience with oral ketamine. *J. Pain Symptom Manage* 1999; 17: 384–386.
34. Lloyd-Williams M. Ketamine for cancer pain. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 19: 79–80.
35. Bell R., Eccleston C., Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; CD003351.
36. Grant I.S., Nimmo W.S., Clements J.A. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br. J. Anaesth.* 1981; 53: 805–810.
37. Mercadante S. Ketamine in cancer pain: an update. *Palliat. Med.* 1996; 10: 225–230.
38. Shimoyama M., Shimoyama N., Gorman A.L. i wsp. Oral ketamine is antinociceptive in the rat formalin test: role of the metabolite, norketamine. *Pain* 1999; 81: 85–93.
39. McQueen A.L., Baroletti S.A. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36: 1614–1619.
40. de Stoutz N.D., Bruera E., Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J. Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378–384.
41. Bruera E., Pereira J., Watanabe S. i wsp. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996; 78: 852–857.
42. Vigano A., Fan D., Bruera E. Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain* 1996; 67: 115–119.
43. Thomsen A.B., Becker N., Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. A retrospective study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1999; 43: 918–923.
44. Cummings T.M., White A.R. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2001; 82: 986–992.
45. Dongen V.R.T., Crul B.J., Egmond V.J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin. J. Pain* 1999; 15: 166–172 (streszczenie).
46. Tumber P.S., Fitzgibbon D.R. The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 1998; 78: 217–220 (streszczenie).
47. Suwanwela N., Phanthumchinda K., Kaoropthum S. Headache in brain tumor: a cross-sectional study. *Headache* 1994; 34: 435–438.
48. Hayashi M., Handa Y., Kobayashi H. i wsp. Plateau-wave phenomenon (I). Correlation between the appearance of plateau waves and CSF circulation in patients with intracranial hypertension. *Brain* 1991; 114 (część 6): 2681–2691.
49. Eccles R. Codeine, cough and upper respiratory infection. *Pulm. Pharmacol.* 1996; 9: 293–297.
50. Nasrallah S.M. Nifedipine in the treatment of diffuse oesophageal spasm. *Lancet* 1982; 2: 1285.
51. Short T.P., Thomas E. An overview of the role of calcium antagonists in the treatment of achalasia and diffuse oesophageal spasm. *Drugs* 1992; 43: 177–184.
52. Swank D.J., Swank-Bordewijk S.C., Hop W.C. i wsp. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet* 2003; 361: 1247–1251.
53. Walker G., Wilcock A., Manderson C. i wsp. The acceptability of different routes of administration of analgesia for breakthrough pain. *Palliat. Med.* 2003; 17: 219–221.
54. Pavis H., Wilcock A., Edgecombe J. i wsp. Pilot study of nasal morphine-chitosan for the relief of breakthrough pain in patients with cancer. *J. Pain Symptom Manage* 2002; 24: 598–602.



55. Christie J.M., Simmonds M., Patt R. i wsp. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J. Clin. Oncol.* 1988; 16: 3238–3245 (streszczenie).
56. Farrar J.T., Cleary J., Rauck R. i wsp. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 611–616.
57. Portenoy R.K., Payne R., Coluzzi P. i wsp. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303–312.
58. Mattia C., Paoletti F., Coluzzi F. i wsp. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol.* 2002; 68: 105–114.
59. Mellegers M.A., Furlan A.D., Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin. J. Pain* 2001; 17: 284–295.
60. Orza F., Boswell M.V., Rosenberg S.K. Neuropathic pain: Review of mechanisms and pharmacologic management. *Neuro Rehabilitation* 2000; 14: 15–23.
61. McCleane G.J. Lamotrigine in the management of neuropathic pain: a review of the literature. *Clin. J. Pain* 2000; 16: 321–326.
62. Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123–139.
63. McQuay H., Carroll D., Jadad A.R. i wsp. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047–1052.
64. McQuay H.J., Tramer M., Nye B.A. i wsp. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–227.
65. Tasmuth T., Hartel B., Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur. J. Pain* 2002; 6: 17–24 (streszczenie).
66. Sindrup S.H., Bach F.W., Madsen C. i wsp. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1248–1249 (streszczenie).
67. Rowbotham M.C., Twilling L., Davies P.S. i wsp. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1223–1232 (streszczenie).
68. Foley K.M. Opioids and Chronic Neuropathic Pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1279–1281 (streszczenie).
69. Caraceni A., Zecca E., Martini C. i wsp. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J. Pain Symptom Manage* 1999; 17: 441–445.
70. Crosby V., Wilcock A., Corcoran R. The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 19: 35–39.
71. Brill S., Sedgwick P.M., Hamann W. i wsp. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 711–714.
72. Anand A. Role of magnesium in alleviating pain: newer insights. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 20: 1–2.
73. Thune A., Baker R.A., Saccone G.T. i wsp. Differing effects of pethidine and morphine on human sphincter of Oddi motility. *Br. J. Surg.* 1990; 77: 992–995.
74. Knight B., Thomson N., Perry G. Seizures due to norpethidine toxicity. *Aust. N. Z. J. Med.* 2000; 30: 513.
75. Reutens D.C., Stewart-Wynne E.G. Norpethidine induced myoclonus in a patient with renal failure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989; 52: 1450–1451.
76. Carney E. Managing nocturnal breakthrough pain. *Nursing* 1995; 25: 20.
77. Marchant E.G., Mistlberger R.E. Morphine phase-shifts circadian rhythms in mice: role of behavioural activation. *Neuroreport* 1995; 7: 209–212.
78. Choi H.W., Wild K.D., Hubbell C.L. i wsp. Chronically administered morphine, circadian cyclicity, and intake of an alcoholic beverage. *Alcohol* 1990; 7: 7–10.
79. Noiman R., Korczyn A.D. Circadian rhythm of the pupillary response to morphine and to naloxone. *Chronobiol. Int.* 1985; 2: 239–2341.
80. Blackwell N. A timely change of fentanyl patch. *Palliat. Med.* 1996; 10: 349.
81. Keating H.J. 3rd, Kundrat M. Patient-controlled analgesia with nitrous oxide in cancer pain. *J. Pain Symptom Manage* 1996; 11: 126–130.
82. Fosburg M.T., Crone R.K. Nitrous oxide analgesia for refractory pain in the terminally ill. *JAMA* 1983; 250: 511–513.
83. Baskett P.J., Bennett J.A. Pain relief in hospital: the more widespread use of nitrous oxide. *Br. Med. J.* 1971; 2: 509–511.
84. Enting R.H., Oldenmenger W.H., van der Rijt C.C. i wsp. Nitrous oxide is not beneficial for breakthrough cancer pain. *Palliat. Med.* 2002; 16: 257–259.

